

⑪

Offenlegungsschrift

29 16 698

Aktenzeichen:

P 29 16 698.1

⑫

Anmeldetag:

25. 4. 79

⑬

Offenlegungstag:

8. 11. 79

⑯

Unionspriorität:

⑯ ⑯ ⑯

26. 4. 78 Großbritannien 16577-78

⑯

Bezeichnung:

Sterilisierungs-Polymer und dessen Anwendung

⑯

Anmelder:

Smith & Nephew Pharmaceuticals Ltd., Welwyn Garden City,
Hertfordshire (Großbritannien).

⑯

Vertreter:

Böhme, W., Dipl.-Ing. Dr.jur.; Kessel, E., Dipl.-Ing.; Böhme, V., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8500 Nürnberg

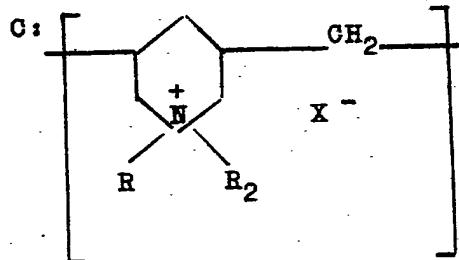
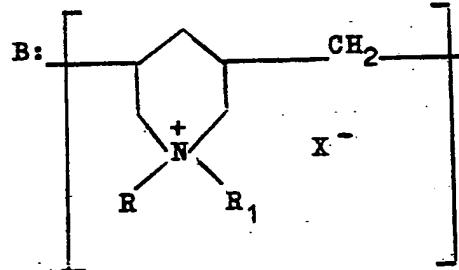
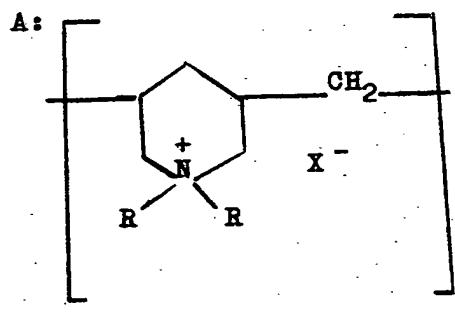
⑯

Erfinder:

Andrews, John Kenneth, Harlow, Essex;
Howes, John Gordon Bernard, Hertford Heath, Hertfordshire;
Selway, Rupert Aleck, Harlow, Essex (Großbritannien)

Patentansprüche

1) Polymer, das wasserlöslich ist, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 90 Gew.% der Monomer-Einheiten weiter unten definierte A-, B- und C-Einheiten sind, die restlichen 0-10 Gew.% Einheiten von ein oder mehr verträglichen, zur Copolymerisation fähigen Monomeren gebildet sind, von jeder der A-, B- und C-Einheiten mindestens 2 Gew.% gebildet sind und die A-, B- und C-Einheiten nach folgenden Formeln gebildet sind:



wobei X irgendein verträgliches Anion ist, das Wasserlöslichkeit zuläßt,

R ein unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist und die Alkylgruppe in jedem Fall von ein bis vier Kohlenstoffatome enthält,

R₁ entweder (a) ein unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist und die Alkylgruppe in jedem Fall wenigstens sechs Kohlenstoffatome enthält oder (b) eine carbocyclische oder heterocyclische mononucleare unsubstituierte Arylgruppe ist, die durch eine unsubstituierte Alkylengruppe von dem Stickstoffatom getrennt ist und insgesamt bis zu sechs Kohlenstoffatome enthält, und

R₂ von R₁ verschieden ist und dann, (1) wenn R₁ gemäß (a) ausgebildet ist, entweder gemäß (b) ausgebildet ist oder ein unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist, wobei die Alkylgruppe in diesem Fall mindestens acht Kohlenstoffatome und stets mindestens ein Kohlenstoffatom mehr als R₁ gemäß (a) enthält, oder dann, (2) wenn R₁ gemäß (b) ausgebildet ist, gemäß (a) ausgebildet ist.

2. Polymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein echtes Terpolymer ist.

3. Polymer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß alle R-Gruppen Methyl sind.

4. Polymer nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die R₁-Gruppe aus den unsubstituierten C₆ bis C₂₀-Alkyl-

Gruppen gewählt wird.

5. Polymer nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 ein n-Octyl ist.
6. Polymer nach einem der vorhergenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 aus dem unsubstituierten C_8 bis C_{20} n-Alkyl-Gruppen gewählt ist.
7. Polymer nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 n-Lauryl oder n-Cetyl ist.
8. Polymer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß $X^- Cl^-$ ist.
9. Polymer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es frei ist von Arten mit einem Molekulargewicht kleiner 10.000.
10. Polymer nach einem der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß es frei ist von Arten mit einem Molekulargewicht kleiner 20.000.
11. Polymer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis zwischen R , R_1 -substituierten Monomer-Einheiten und R , R_2 -substituierten Einheiten von 5 : 1 bis 0,333 : 1 beträgt.

12. Polymer nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von 3 : 1 bis 0,5 : 1 beträgt.
13. Polymer nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von 2 : 1 bis 1 : 1 beträgt.
14. Polymer nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, da R ein Methyl, R₁ ein Octyl und R₂ ein Lauryl ist.
15. Polymer nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsprozente, die das genannte Gewichtsverhältnis geben, 55 : 27,5 oder im wesentlichen solche Prozente ausmachen.
16. Polymer nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsprozente, die das genannte Gewichtsverhältnis geben, 20 : 20 oder im wesentlichen solche Prozente ausmachen.
17. Anwendung des Polymers gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Sterilisierung einer Oberfläche, die mit einer wässrigen Lösung des Polymers in Berührung gebracht wird.
18. Anwendung des Polymers gemäß einem der Ansprüche 1 - 16 zur Sterilisierung einer Kontaktlinse, die für nicht mehr als vier Stunden mit einer wässrigen Lösung in Berührung gebracht wird, die nicht mehr als 0,1 Gew.% des Polymers

enthält, wobei R Methyl, R₁ n-Octyl und R₂ n-Lauryl oder n-Cetyl ist.

19. Anwendung des Polymers gemäß einem der Ansprüche 1 - 16 in einer Sterilisierungslösung, die nicht mehr als 0,1 Gew.% Polymer enthält.
20. Anwendung des Polymers gemäß einem der Ansprüche 1 - 16 in einer Kontaktlinsen-Sterilisierungslösung, die nicht mehr als 0,05 % an Polymer enthält, wobei R Methyl, R₁ n-Octyl und R₂ n-Lauryl oder n-Cetyl ist.
21. Anwendung des Polymers gemäß einem der Ansprüche 1 - 16 zur Desinfektion von lebender menschlicher Haut oder ähnlichen Membranen in einem wässrigen Medium gelöst.

DIPL-ING. DR. JUR. **W. BÖHME**
DIPL-ING. **E. KESSEL**
DIPL-INC. **V. BÖHME**
PATENTANWÄLTE
Bankkonto: Deutsche Bank Nürnberg
(BLZ 78070012) Nr. 137316
Postcheckkonto: Amt Nürnberg Nr. 44852-653

8500 NÖRNBERG, den
Frauentorgraben 73 (am Pfarrer)
Telefon: (0911) 227302, 204296, 204297
Telegrammadresse: PATBOM
Telex Nr.: 0623038

6. 2916698

Anmelderin: Firma Smith & Nephew Pharmaceuticals
Limited

Titel: Sterilisierungs-Polymer und dessen
Anwendung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Polymer, das wasserlöslich ist. Sie betrifft auch die Anwendung dieses Polymers zur Sterilisierung und Desinfektion. Die Erfindung befaßt sich also mit einer neuen Art von wasserlöslichen Polymermaterialien, die vierbindige, quaternäre Ammoniumgruppen aufweisen, und mit der Verwendung der bakteriziden Eigenschaften dieser Materialien bei der Herstellung von Sterilisierungslösungen für die Lagerung von Prothesen, wie z.B. Kontaktlinsen.

Kontaktlinsen werden seit vielen Jahren aus hartem Polymermaterial hergestellt, das vornehmlich auf polymerem Methyl-Metacrylat beruht. Neuerdings werden Linsen auch aus weichem Material hergestellt, das entweder gummiartiges hydrophobes Material wie bei den Linsen auf Siliconbasis oder hydrophiles

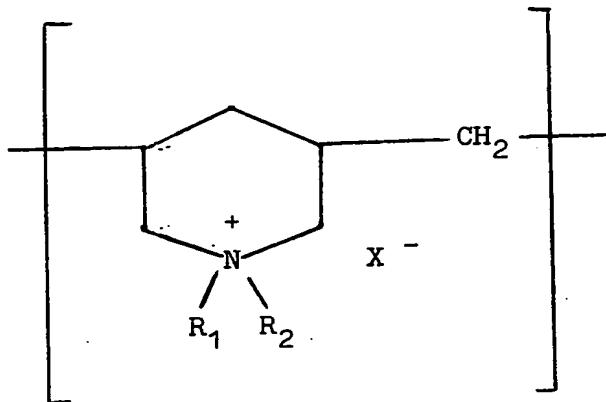
Material wie bei den Linsen auf Gelbasis ist, wobei z.B. Hydroxyäthylmetacrylat oder ähnliche Monomere verwendet werden, um allein daraus oder zusammen mit verträglichen Comonomeren ein wasserschwellbares Polymer zu bilden.

Diese Linsen werden jede Nacht entfernt und in eine Sterilisierungslösung gelegt. Für harte Linsen oder für hydrophobe weiche Linsen ist die Hauptanforderung an eine solche Lösung, daß sie Sterilität zumindest insoweit aufrechterhält, als dieser Ausdruck bezüglich Augen zu verstehen ist. Bei hydrophilen weichen Linsen jedoch kommen weitere Anforderungen hinzu; so soll die Lösung nicht derart sein, daß sie den Wassergehalt der Linse und damit deren Abmessungen beeinflußt, und, was weit wichtiger ist, soll die Lösung keinerlei gelöste Stoffe enthalten, die von der Linse absorbiert werden können und zu Reizungen oder Schäden führen, wenn die Linse danach getragen wird.

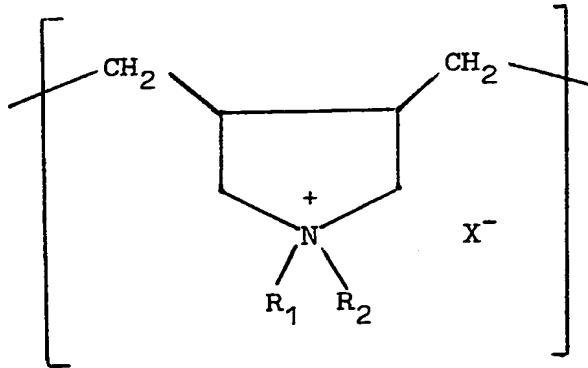
Leider haben gebräuchliche bakterizide Materialien wie z.B. Chlorhexidin oder Benzalkonium-Chlorid die Neigung, sich in weichen Kontaktlinsen anzusammeln, was eine Reizung beim Träger zur Folge hat. Deshalb ist die obere praktische Konzentration, die ohne unannehbare Reizung anwendbar ist, derart, daß ihre bioziden Wirkungen beträchtlich vermindert sind, was weiter unten erläutert wird.

Es ist eine wasserlösliche polymerische quaternäre Ammoniumverbindung bekannt (US-PS 35 39 684), die gegen Aerobacter

Aerogenes wirksam ist und zur Sterilisierung in Kühlwassertürmen, Teichen, Speichern und Schwimmbecken geeignet ist, wobei sie Algen- oder Bakterienwachstum verhindert. Diese Verbindungen basieren angeblich auf Monomereinheiten der Formel



obwohl daran Zweifel bestehen, und es ist das andere fünfgliedrige Ringgebilde



vorgeschlagen worden. Nichtsdestotrotz wird der Einfachheit wegen auch das weiter oben angegebene sechsgliedrige Ringgebilde dazu verwendet, um die neuen Erzeugnisse der Erfindung zu definieren.

2916698

9.

In der Formel bedeutet X irgendein geeignetes Anion und grundsätzlich ist R_1 eine kleine Alkylgruppe (z.B. CH_3) und R_2 eine große Alkylgruppe (z.B. C_8). Es sind auch Copolymeren von zwei solchen Monomeren möglich und zwar eines, bei dem R_1 und R_2 beide kleine Alkylgruppen sind, und ein anderes, bei dem die eine dieser Gruppen klein und die andere groß ist.

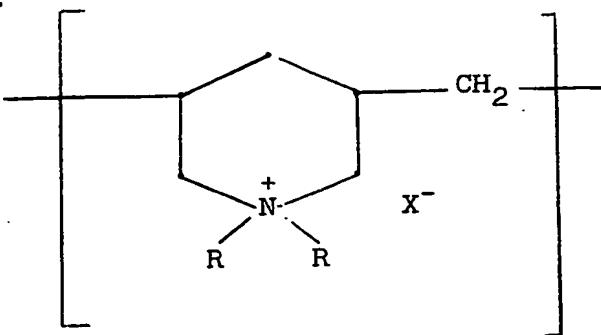
In einer Hinsicht besteht die Erfindung darin, daß durch eine so weitgehende Änderung eines solchen Polymergebildes, daß ein Terpolymer (oder ein Polymer höheren Grades) mit drei identifizierbaren verschiedenen Paaren von Substituenten am Stickstoffatom geschaffen ist, ein neues wasserlösliches Polymer herstellbar ist, das z.B. in einer Sterilisationslösung für Kontaktlinsen, besonders für weiche hydrophile Kontaktlinsen brauchbar ist, das aber auch für die anderen Verwendungsmöglichkeiten geeignet ist, die hier beschrieben sind.

In einer Hinsicht besteht die Erfindung in einem Polymer der eingangs genannten Art, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein größerer Anteil und vorzugsweise wenigstens 90 Gew.% der Monomer-Einheiten weiter unten definierte A-, B- und C-Einheiten sind, die restlichen 0 - 10 Gew.% Einheiten von ein oder mehr verträglichen, zur Copolymerisation fähigen Monomeren gebildet sind, von jeder der A-, B- und C-Einheiten mindestens 2 Gew.% gebildet sind und die A-, B- und C-Einheiten nach folgenden Formeln gebildet sind

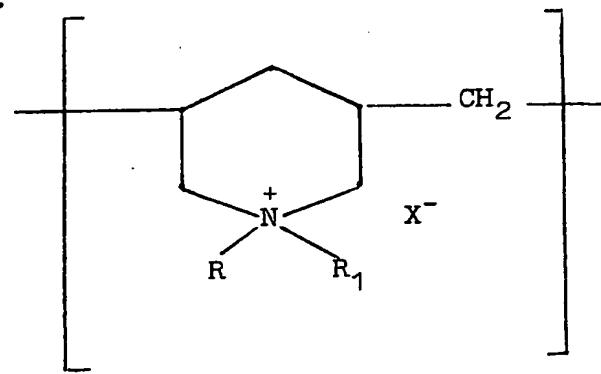
- 7 -
.10.

2916698

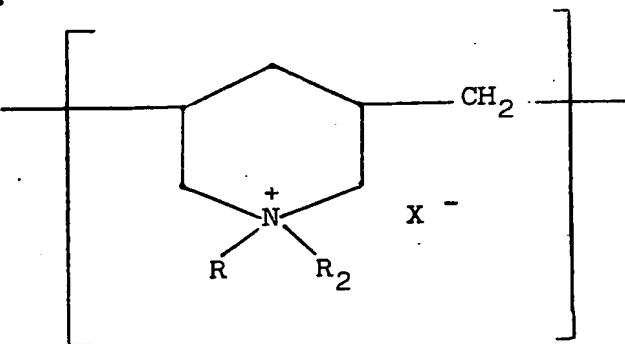
A:



B:



C:



- 6 -

909845/0828

11.

2916698

wobei X irgendein verträgliches Anion ist, das Wasserlöslichkeit zuläßt,

R ein unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist und die Alkylgruppe in jedem Fall von ein bis vier Kohlenstoffatome enthält,

R₁ entweder (a) ein unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist und die Alkylgruppe in jedem Fall wenigstens sechs Kohlenstoffatome enthält oder (b) eine carbocyclische oder heterocyclische mononucleare unsubstituierte Arylgruppe ist, die durch eine unsubstituierte oder alkylsubstituierte Alkylengruppe von dem Stickstoffatom getrennt ist und insgesamt bis zu sechs Kohlenstoffatome enthält und

R₂ von R₁ verschieden ist und dann (1), wenn R₁ gemäß (a) ausgebildet ist, entweder gemäß (b) ausgebildet ist oder ein unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist, wobei die Alkylgruppe in diesem Fall mindestens acht Kohlenstoffatome und stets mindestens ein Kohlenstoffatom mehr als R₁ gemäß (a) enthält, oder dann (2), wenn R₁ gemäß (b) ausgebildet ist, gemäß (a) ausgebildet ist.

Die R-Gruppen können gleich oder verschieden sein. Sie sind vorzugsweise alle gleich und alle Methyl.

Die R₁-Gruppen werden vorzugsweise aus unsubstituierten C₆ bis C₂₀ n-Alkyl-Gruppen gewählt und zwar insbesondere aus den C₆ bis C₁₀-Gruppen. Besonders bevorzugt für R₁ ist eine unsubstituierte n-Octyl-Gruppe.

Die R_2 -Gruppen werden vorzugsweise aus unsubstituierten C_8 bis C_{20} n-Alkyl-Gruppen und insbesondere aus den C_8 bis C_{16} -Gruppen ausgewählt und sind vornehmlich unsubstituierte n-Lauryl (C_{12}) oder n-Cetyl (C_{16})-Gruppen.

X^- ist z.B. BF^- , Cl^- , Br^- , I^- , $CH_3SO_4^-$ oder CH_3COO^- , jedoch vorzugsweise Cl^- .

Das Polymer ist vorzugsweise ein ausgeprägtes Terpolymer, d.h. kein Copolymer höherer Ordnung.

Der Gehalt an A-Einheiten kann sehr gering sein, z.B. bis zu 15 % hinunter; oft beträgt er mindestens 40 %; er beträgt z.B. von 50 bis 90 Gew.%.

Das Gew.%-Verhältnis zwischen B und C liegt gewöhnlich zwischen 5:1 und 1:1; es sind auch von 5:1 bis 0,333:1 brauchbar; von 3:1 bis 0,5:1 sind bevorzugt und von 2:1 bis 1:1 sind optimal.

Der Gehalt an B-Einheiten liegt gewöhnlich über 3 % und beträgt z.B. von 5 bis 30 Gew.% oder mehr. Der Gehalt an C-Einheiten liegt gewöhnlich über 3 % und zwar von 3 bis 25 %; 5 bis 20 Gew.% sind jedoch besonders brauchbar. Dies sind jedoch nur rohe Anhaltspunkte und es lassen sich auch außerhalb dieser beschränkten Grenzen liegende entwicklungsähige Terpolymere herstellen.

Obzwar die vorher beschriebene Art von Polymer ein primärer Gesichtspunkt der Erfindung ist, liegt ein weiterer wichtiger Ge-

sichtspunkt der Erfindung in der Anwendung des Polymers in wäßriger Lösung als sterilisierendes Agens z.B. für Kontaktlinsen.

Die Erfindung besteht daher weiterhin in einer wäßrigen Sterilisierungslösung, besonders, jedoch nicht ausschließlich für Kontaktlinsen und zwar besonders für hydrophile weiche Kontaktlinsen, die eine oder mehr der weiter oben näher definierten wasserlöslichen linearen Polymerverbindungen enthalten. In der wirtschaftlichen Praxis sind 0,01 % besonders bevorzugt, wobei aber der Betrag so sein sollte, daß er seine Wirkung während einer brauchbaren Nacht-Sterilisations-Zeit, z.B. während maximal 4 Stunden, ausübt. Daher sind auch 0,02 %ige oder sogar 0,05 %ige Lösungen noch wertvoll, insbesondere weil festgestellt worden ist, daß das aktive biozide Agens dieser Lösung eine verringerte Neigung hat, in das Linsenmaterial zu wandern und sich dort zu binden; das beruht vermutlich auf der im Vergleich mit Chlorhexidin oder Benzalkonium-Chloriden ausgedehnten molekularen Größe. Da es auch ohne Verursachung von Reizungen in höheren Konzentrationen verwendbar ist, zeigt es auch Wirkungen gegen Pilze, wobei kein mikrobiisches Antipilz-Agens, d.h. kein organisches Quecksilberpräparat verwendet werden muß.

Besonders sind die erfindungsgemäßen neuen Terpolymeren hervzuheben. Bei der Anwendung für die hier dargelegten Zwecke ist es in den meisten Fällen ratsam und in vielen Fällen notwendig,

niedermolekulargewichtige Terpolymere oder Terpolymere, die einen niedermolekulargewichtigen Anteil enthalten, zu vermeiden. Somit besteht eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, besonders für medizinische und Desinfektionszwecke, in einem vorher beschriebenen Terpolymer, das frei ist von Arten eines Molekulargewichtes kleiner 10.000 oder vorzugsweise eines Molekulargewichtes kleiner 20.000. Eine erforderliche Entfernung von niedermolekulargewichtigen Arten lässt sich mit Hilfe von üblichen Verfahren, z.B. der Dialyse, durchführen. Die Freiheit von den niedermolekulargewichtigen Arten ergibt vermutlich die erwünschten Eigenschaften der Nichtdurchdringung von Haut und der Nichteinschließung in Kontaktlinsen vom Gel-Typ.

Die Herstellung und Anwendung von erfindungsgemäßen Polymeren werden nachfolgend unter Bezugnahme auf Beispiele weiter beschrieben. Das erste Beispiel beschreibt eine typische Herstellungsweise und im übrigen vergleicht es die Eigenschaften des weiter oben definierten Terpolymers mit denen von verschiedenen Zweiverbindungs-Polymeren oder mit außerhalb der Erfindung liegenden Terpolymeren.

Vorbereitendes Beispiel

Vorbereitung eines typischen polyquaternären Copolymers, das Methyl und n-Lauryl-Gruppen enthält.
Diallyl -Methyloctyl-Ammonium-Chlorid (3,0 g), Diallyl-Methyl-

Lauryl-Ammonium-Chloride (1,5 g) und Diallyl-Dimethyl-Ammonium-Chlorid (5,5 g) werden in destilliertem Wasser (10 ml) in einer 100 ml-Flasche gelöst; es wird t-Butyl-Hydroperoxid (0,6 g) hinzugegeben; die sich ergebende Lösung wird für 45 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre auf 75°C gehalten.

Die so erhaltene viskose Lösung wird unter Rühren langsam in Aceton (1,2 l) gegossen und das halbfeste Präparat mit frischem Aceton vermahlen, bis es ganz fest ist; sodann wird es gefiltert und bei 100°C getrocknet. Der sich ergebende Feststoff wird wieder in Wasser (13 ml) gelöst; die Lösung wird in ein geschlossenes Röhrchen gegeben und während 24 Stunden gegen 200 ml destilliertes Wasser dialysiert. Dieses Vorgehen wird wiederholt, wobei 4 weitere 200 ml-Proben verwendet werden, während welcher Zeit in dem Dialysat kein Material nachgewiesen werden konnte. Die sich ergebende Lösung wird gefriergetrocknet, wobei sich 6,2 gm eines hellen lederfarbenen festen Polymers ergeben.

Der Einfachheit wegen wird das Polymer als "30:1,5-Octyl-Lauryl" bezeichnet, um die Gewichtsprozente an fettigen quaternären Monomeren, die angewendet sind, anzugeben.

Beispiele von Eigenschaften der Materialien.

Alle hergestellten Erzeugnisse werden durch einen die Mikroben betreffenden "Absterbe"-Versuch geprüft, bei dem eine wäßrige Lösung des Prüfpolymers mit einer 10^6 Organismen/ml-Testmenge

von einem von vier Testorganismen geimpft wird. 2, 4 und 24 Stunden nach der Impfung wird eine Prüfmenge der Testlösung weggenommen und in einem Wiedergewinnungsmedium als Nebenkultur weitergezüchtet, um sie auf überlebende Organismen zu überprüfen.

Beispiel 1

Alle erfindungsgemäßen Terpolymere und die typischen Vergleichs-Terpolymere und Bipolymere sind gegen eine 10^6 Organismen/ml-Testmenge der folgenden Bakterien bakterizid:

Staphylococcus aureus	NCTC 6571	(St.a)
Escherichia coli	NCTC 86	(E.c)
Pseudomonas aeruginosa	NCTC 6750	(Ps.a)

Tabelle 1 zeigt die frühesten Prüfzeiten, bei denen keine lebensfähige Bakterie aus der Testlösung im Bereich der Polymere entfernt wird.

In diesem und in allen nachfolgenden erfindungsgemäßen Beispielen werden Terpolymere verwendet, deren sich wiederholenden Einheiten unsubstituierte n-Alkyl-Gruppen, z.B. 1 = Methyl, 8 = n-Octyl, 12 = n-Lauryl, 16 = n-Cetyl enthalten.

- 12 -
17.

2916698

Tabelle 1

Monomer-Einheiten Gewicht - Prozente						Zeit (Std.) zur Minderung einer 10^6 /ml-Testmenge auf weniger als 1 Organismus		
A	(R,R)	B	(R,R1)	C	(R,R2)	St.a	E.c.	Ps.a.
75	1,1	25	1,12	0	-	< 2	< 2	< 2
50	1,1	50	1,12	0	-	< 2	< 2	< 2
85	1,1	10	1,8	5	1,12	< 2	< 2	< 2
70	1,1	20	1,8	10	1,12	< 2	< 2	< 2
62,5	1,1	25	1,8	12 1/2	1,12	< 2	< 2	< 2

Es zeigen also alle Terpolymere und Vergleichs-Bipolymere gemäß Tabelle 1 bei Prüfung als 0,01 %ige wäßrige Lösung gute bakterizide Wirksamkeit. Da alle diese Materialien solch gute bakterizide Wirksamkeit zeigen, werden weitere Beispiele verglichen, in denen der Hefe *Candida Albicans* (London School of Hygiene and Tropical Medicine No. 3153) verwendet wird, der für Vergleichszwecke ein besserer Prüforganismus ist.

Beispiel 2

Verschiedene erfindungsgemäße Terpolymere werden mit einer 10^6 /Organismen/ml-Testmenge des *Candida Albicans* wie im Beispiel 1 geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Testlösung (G/V)	A	Monomer-Einheiten Gewicht-Prozente				(R,R)	Prüfzeit (Std.) nach der Impfung	2	4	24
		(R,R)	B	(R,R1)	C					
0,1% 0,05%	85	.1,1	5	1,8	10	1,12	+	+	+	-
0,1% 0,05%	85	1,1	10	1,8	5	1,12	+	+	+	-
0,1% 0,05%	85	1,1	7,5	1,8	7,5	1,12	+	+	+	-
0,1% 0,05%	85	1,1	12	1,8	3	1,12	+	+	+	-
* 0,1% 0,05%	80	1,1	15	1,8	5	1,12	+	-	+	-
0,1% 0,05%	77,5	1,1	15	1,8	7,5	1,12	+	+	+	-
* 0,1% 0,05%	70	1,1	20	1,8	10	1,12	+	-	+	-
* 0,1% 0,05%	65	1,1	20	1,8	15	1,12	+	-	+	-
* 0,1% 0,05%	62,5	1,1	25	1,8	12,5	1,12	-	-	-	-
* 0,1% 0,05%	55	1,1	30	1,8	15	1,12	+	-	+	-
0,1%	50	1,1	25	1,8	25	1,12	+	+	+	-

+ = lebensfähige Impforganismen werden entdeckt

± = einige Impforganismen werden entdeckt

- = keine lebensfähigen Impforganismen werden entdeckt

- 14 -
19.

2916698

Alle geprüften Beispiele zeigen einige Antipilz-Wirksamkeit, wobei einige beachtlich stärker aktiv sind als andere, was in Tabelle 2 durch * angezeigt ist.

Beispiel 3

Verschiedene erfundungsgemäße Terpolymere werden mit einer 10^6 Organismen/ml-Impfung von Candida Albicans geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

Prüf-Lösungs-Konzentration	Monomer-Einheiten Gewicht - Prozente						Prüfzeit (Std. nach der Impfung)		
	A (R,R)	B (R,R1)	C	(R,R2)	2	4	24		
0,1 %	85	1,1	10	1,8	5	1,16	+	+	-
0,05 %							+	+	-
0,1 %	85	1,1	7,5	1,8	7,5	1,16	+	±	-
0,1 %	85	1,1	12	1,8	3	1,16	+	±	±
0,1 %	70	1,1	20	1,8	10	1,16	+	+	-
0,05 %							+	+	-
0,1 %	62,5	1,1	25	1,8	12,5	1,16	+	+	-
0,05 %							+	+	-

Es gelten die gleichen Erklärungen wie zu Tabelle 2.

Alle geprüften Beispiele zeigen einige Wirksamkeit gegen Pilz,

die aber nicht so markant ist wie die einiger Terpolymere gemäß Tabelle 2.

Beispiel 4

Weitere verschiedene erfundungsgemäß Terpolymere werden wie nach Beispiel 3 geprüft.

Tabelle 4

Prüf-Lösungs-Konzentration	Monomer-Einheiten Gewicht - Prozente					Prüfzeit	
	A (R,R)	B (R,R1)	C	(R,R2)	2	4	24
0,1 %	70	1,1	10	1,12	20	1,16	±
0,05 %							+
0,1 %	70	1,1	20	1,12	10	1,16	+
0,05 %							+
0,1 %	55	1,1	30	1,12	15	1,16	+
0,05 %							+
0,1 %	55	1,1	15	1,12	30	1,16	+
0,05 %							+

Es gelten die gleichen Erklärungen wie zu Tabelle 2.

Alle geprüften Beispiele zeigen einige Wirksamkeit gegen Pilz.

Beispiel 5

Vier weitere Terpolymere der im Beispiel 2 beschriebenen "Octyl-Lauryl"-Art werden mit einer 10^6 /ml-Candida Albicans-
Impfung wie zuvor geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5
angegeben.

Tabelle 5

Prüf- Lösungs- Konzen- tration%	A	Monomer-Einheiten Gewicht - Prozente				(R,R2)	Prüfzeit (Std.)		
		(R,R)	B	(R,R1)	C		2	4	24
0,01	60	1,1	20	1,8	20	1,12	+	-	-
0,02							-	-	-
0,05							-	-	-
0,10							-	-	-
0,01	47,5	1,1	17,5	1,8	35	1,12	+	-	-
0,02							+	-	-
0,05							+	-	-
0,10							-	-	-
0,01	50	1,1	37,5	1,8	12,5	1,12	+	+	-
0,02							+	+	-
0,05							+	-	-
0,10							-	-	-
0,01	62,5	1,1	25	1,8	12,5	1,12	+	-	-
0,02							+	-	-
0,05							-	-	-
0,10							-	-	-
0,01	17,5	1,1	55	1,8	27,5	1,12	+	-	-
0,02							+	-	-
0,05							-	-	-
0,10							-	-	-

Es gelten die gleichen Tabellen-Erklärungen wie zuvor. Eine Punkteintragung zeigt, daß keine Information verfügbar oder ableitbar ist.

Beispiel 6

Dies ist ein Vergleichsbeispiel. Verschiedene nicht von der Erfindung umfaßte Terpolymere werden wie im Vorhergehenden gegen Candida Albicans geprüft.

Bei diesem Beispiel bedeutet "HE", daß das 2-Hydroxy-Äthyl-Radikal anstelle des Radikal R_2 herausgegeben wird. Somit ist das fragliche Terpolymer unzulänglich, da es kein echtes R_2 -Radikal besitzt.

"PEG" bezeichnet ein Polyäthylen-Glycol-Radikal $(CH_2CH_2O)_n$, wobei n im Durchschnitt 4,72 ist. Dies erfüllt die Definition von R_2 , R_1 oder R ebenfalls nicht.

Tabelle 6

Monomer-Einheiten			Gewicht - Prozent			Prüfzeit (Std.)		
A	(R,R)	B	(R,R1)	C	(R,R2)	2	4	24
85	1,1	10	1,8	5	1,HE	+	+	±
85	1,1	10	1,8	5	1,HE	+	+	-
85	1,1	10	1,8	5	1,HE	+	+	-
80	1,1	10	1,16	5	1,PEG	+	+	-

Alle Beispiele werden als 0,1 %ige Lösung geprüft. Es zeigt sich nur leichte Antipilz-Wirkung.

Beispiel 7

Dies ist ein Vergleichsbeispiel. Andere Bipolymer, die n-Octyl-Gruppen enthalten, werden gegen eine 10^6 /ml-Impfung mit Candida Albicans geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7

Monomer-Einheiten Gewicht - Prozente						Prüfzeit (Std.)		
A	(R,R)	B	(R,R1)	C	(R,R2)	2	4	24
90	1,1	10	1,8	0	-	+	+	-
85	1,1	15	1,8	0	-	+	+	-
80	1,1	20	1,8	0	-	+	+	-
75	1,1	25	1,8	0	-	+	+	-
50	1,1	50	1,8	0	-	+	+	-

Alle Beispiele sind als 0,1 %ige wässrige Lösung geprüft. Es zeigt sich einige Wirksamkeit gegen Pilz. 24 Stunden nachdem die Organismen dem Prüf-Bipolymer ausgesetzt sind, lassen sich keine lebensfähigen Organismen mehr feststellen.

Beispiel 8

Dies ist ein Vergleichsbeispiel. Es werden andere Bipolymere ausgewählt, um so genau wie möglich die Polymerarten des Beispieles 5, d.h. Polymere mit dem gleichen Gewicht der hervorstehenden Ketten, zu reproduzieren. Dies erfolgt, indem die eine oder andere substituierte Einheit weggelassen wird und deren Gewicht durch die verbleibende Einheit ersetzt wird. Die Polymer-Verbindungen und Ergebnisse bei einer 10^6 -Candida Al-bicans-Impfung sind in Tabelle 8 gezeigt. Dort betreffen die Zeilen 1 und 2 zwei Bipolymer-Gebilde, die einander und dem Polymer äquivalent sind, das in Zeile 1 von Tabelle 5 beschrieben ist. Die Bipolymer-Gebilde gemäß Zeile 3 und 4 sind dem gemäß Zeile 2, Tabelle 5 äquivalent; die Gebilde gemäß Zeilen 5 und 6 sind dem gemäß Zeile 3 äquivalent; und die Gebilde gemäß Zeilen 7 und 8 sind dem gemäß Zeile 4 von Tabelle 5 äquivalent.

- 20 -

- 25 -

2916698

Tabelle 8

Prüf- Lösungs- Konzentration %	Monomer-Einheiten Gewicht-Prozente						Prüfzeit (Std.)		
	A (R,R)	B (R,R1)	C (R,R2)	2	4	24			
0,01	55,32	1,1	44,68	1,8	0	1,12	+	+	-
0,02							+	+	-
0,10							+	+	-
0,01	62,79	1,1	0	1,8	36,21	1,12	+	+	-
0,02							-	-	-
0,10							-	-	-
0,01	39,33	1,1	60,67	1,8	0	1,12	+	+	-
0,02							+	+	-
0,10							+	+	-
0,01	50,83	1,1	0	1,8	49,17	1,12	+	+	-
0,02							+	-	-
0,10							-	-	-
0,01	44,06	1,1	55,94	1,8	0	1,12	+	+	-
0,02							+	+	=
0,05							+	+	-
0,10							+	+	-
0,01	57,09	1,1	0	1,8	42,91	1,12	.	.	-
0,02							-	-	-
0,05							-	-	-
0,10							-	-	-
0,01	59,56	1,1	40,44	1,8	0	1,12	+	+	-
0,02							+	+	-
0,10							+	+	-
0,01	67,22	1,1	0	1,8	32,78	1,12	+	+	-
0,02							+	+	-
0,10							..	.	-

. 26.

Aus einem Vergleich der Tabellen 8 und 5 läßt sich ableiten, daß das "Octyl-Lauryl"-Terpolymer stets aktiver ist als das "Octyl"-Bipolymer und gewöhnlich aktiver ist als das entsprechende "Lauryl"-Bipolymer; hiervon sind das 3:1 Terpolymer und andere weniger bevorzugte Bereiche ausgenommen.

Die hier beschriebene Erfindung und insbesondere die numerischen Begrenzungen und deren Beziehung zu den durch Prüfen erreichbaren Ergebnissen werden nun unter Bezugnahme auf die Zeichnung umfassender beschrieben. In der Zeichnung zeigt

Fig. 1 eine graphische Darstellung der Gewichtsprozente von R , R_1 -Monomer-Einheiten im Vergleich mit den von R , R_2 -Monomer-Einheiten und

Fig. 2

bis 7 jeweils eine graphische Darstellung der Ergebnisänderung bei Verwendung von Terpolymeren unter verschiedenen Bedingungen.

In Fig. 1 ist jedes Terpolymer durch einen ausgezogenen Kreis, ein Dreieck oder ein Quadrat gekennzeichnet, wobei dann, wenn zwei oder mehr Polymere der gleichen Gewichtsverhältnisse vorliegen, diese gleichmäßig rund um ihre wahre Stellung, dieser gegenüber etwas verschoben dargestellt sind. Kreise bezeichnen "Octyl-Lauryl"-Terpolymere, Dreiecke bezeichnen "Octyl-Cetyl" und Quadrate bedeuten "Lauryl-Cetyl".

Aus den Tabellen läßt sich ersehen, daß alle bzw. nahezu alle Terpolymere aktiv genug sind, um alle Impfororganismen binnen 24 Stunden abzutöten; das ist also in der graphischen Darstellung nicht abgebildet. Aus den Tabellen läßt sich weiterhin ersehen, daß die strengsten Bedingungen, die überhaupt gemessen worden sind, die für Terpolymer in 0,10 %iger Konzentration während 4 Stunden sind. In den Fällen, bei denen dies zu einer vollständigen oder im wesentlichen vollständigen Abtötung des Candida-Organismus führt, ist die Punktstelle von einer Um- schließung der gleichen Gestalt umgeben. Somit läßt sich klar ersehen, daß das "Octyl-Lauryl"-Terpolymer (Kreis) das wirksamste Polymer ist, besonders bei höheren "Octyl"- oder "Lauryl"- Gehalten; einige "Octyl-Cetyl"-Terpolymere (Dreiecke) oder "Lauryl-Cetyl"-Terpolymere (Quadrat) sind wirksam, jedoch üblicherweise bei geringen Gehalten an diesen Bestandteilen.

Die Fig. 2 bis 7 sind graphische Darstellungen, die angeben, wie sich die Ergebnisse ändern, wenn Terpolymere, die durch Punkte in Fig. 1 bestimmt sind, in verschiedenen Stärken und für verschiedene Zeiten verwendet werden. Fig. 2 bis 7 zeigen in einem verkleinerten Maßstab nur die Beispiele, die bei einer Änderung anderer Bedingungen aktiv sind. Bei 0,01 % während 4 Stunden sind drei Beispiele aktiv (Fig. 2); bei 0,02 % für 4 Stunden sind vier Beispiele aktiv (Fig. 3); und bei 0,05 % während 4 Stunden sind neun Beispiele aktiv (Fig. 4). In ähnlicher Weise ist 0,02 % während 2 Stunden nur ein Beispiel

aktiv (Fig. 5); zwei Beispiele sind bei 0,05 % aktiv (Fig. 6); und bei 0,01 % während 2 Stunden sind vier Beispiele aktiv (Fig. 7). Versuchsweise können wir daher aus den graphischen Darstellungen zusammenfassen, daß die Berührungszeit mehr Einfluß hat als die Konzentration. Mit anderen Worten: Bei wünschenswert schwachen Lösungen ist eine Zeitpause von vier Stunden, die bei einer Linsensterilisation über Nacht durchaus zur Verfügung steht, vollauf genügend.

Der Vollständigkeit wegen wird vermerkt, daß bei 0,10 % und 4 Stunden 13 Verbindungen aktiv sind, wogegen bei 0,01 % und 2 Stunden nur eine Verbindung aktiv ist und zwar das 55:27,5- "Octyl-Lauryl"-Terpolymer.

Die gezeigten Verbindungen und deren Wirksamkeiten sind nicht ziellos verteilt und scheinen eine Gruppe oder einen Haufen zu bilden. Dies kann durch Bezugnahme entweder auf die absolute Zusammensetzung des Polymers oder vorzugsweise auf die relativen Verhältnisse seiner Bestandteile begrenzt werden. Im Hinblick auf die erste Bezugnahme ist bereits festgestellt, daß der Gehalt an B gewöhnlich über 3 %, vorzugsweise 5 - 30 % beträgt und der Gehalt an C gewöhnlich mehr als 3 %, vorzugsweise 3 - 25 %, insbesondere 5 - 20 % beträgt. So läßt sich bei einer Betrachtung von Fig. 1 ersehen, daß das Rechteck DEFG einen üblichen Bereich von Verbindungen begrenzt und das Rechteck HJKL einen bevorzugten Bereich begrenzt. Jedoch gibt es auch außerhalb dieser Bereiche brauchbare und aktive Verbindungen.

29.

Der Anteil von A beträgt gewöhnlich, jedoch nicht immer wenigstens 40 %, vorzugsweise 50 bis 90 %. Diese Grenzen sind in der graphischen Darstellung durch die diagonalen Linien MN, PQ bzw. RS angegeben.

Im Hinblick auf die zweite Bezugnahme sind die relativen Gehalte an B und C als Linien dargestellt, die vom Nullpunkt schräg geneigt ansteigen. OQ bedeuten 5:1, OT bedeuten 3:1, OV 2:1, OW 1:1, OX 0,5:1 und OP bedeuten 0,333:1. Ursprünglich war vermutet, daß die Erfindung auf ein 5:1 bis 1:1-Verhältnis beschränkt ist; jetzt aber gilt, daß die Begrenzung von 5:1 bis 0,333:1 auch eine brauchbare Definition darstellt. Und tatsächlich zeigen die Figuren 2 bis 7. das Trapez PRSQ, das durch das Verhältnis 5:1 bis 0,333:1 für BC und durch 50 - 90 % A definiert ist, als einen überall bevorzugten Bereich. Aber dies schließt nicht andere aktive Verbindungen aus.

Innerhalb der angegebenen Bereiche sind die von 3:1 bis 0,5:1 bevorzugt, insbesondere die von 2:1 bis 1:1, welche die meisten der wertvollen Verbindungen enthalten.

Die im Vorhergehenden definierten und mit Beispielen belegten Terpolymere, die für sich gesehen neu sind, besitzen im allgemeinen die folgenden Vorteile:

a) Sie häufen sich in weichen Kontaktlinsen nicht in einem unerwünschten, zu Reizzungen führenden Umfang an und zwar sogar bei Konzentrationen von 0,1 %, was wohl auf der molekularen

• 30 •

Größe und Gestalt beruht; weiterhin sind viele Ausführungsformen während vier Stunden bei 0,05 % oder weniger wirksam, was beachtlich schwächere Lösungen sind als die für Chlorhexidin oder Benzalkoniumsalze benutzten.

b) Sie werden im allgemeinen durch die Haut und andere biologischen Membranen nicht absorbiert, was wiederum vermutlich auf der molekularen Größe und Gestalt beruht; somit ist die Gefahr einer Körpergiftigkeit in einem großen Umfang vermindert.

Diese Eigenschaften legen es nahe, die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zu örtlichen Anwendungen am Menschen zu verwenden, z.B. als hautsterilisierendes Agens, oder zur Behandlung von mikrobenbedingten Infektionen der Haut oder von schleimigen Membranen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit pharmakologisch annehmbaren Trägern verbunden sein, die z.B. Flüssigkeiten, Salben oder Lotionen sind. Solche medizinischen Anwendungen stellen einen weiteren Gesichtspunkt der Erfindung dar.

2916698

2916698

Nummer:
Int. Cl. 2:
Anmeldetag:
Offenlegungstag:

29 16 698
C 08 F 226/06
25. April 1979
8. November 1979

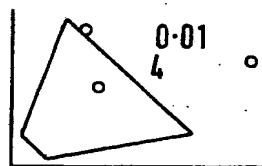
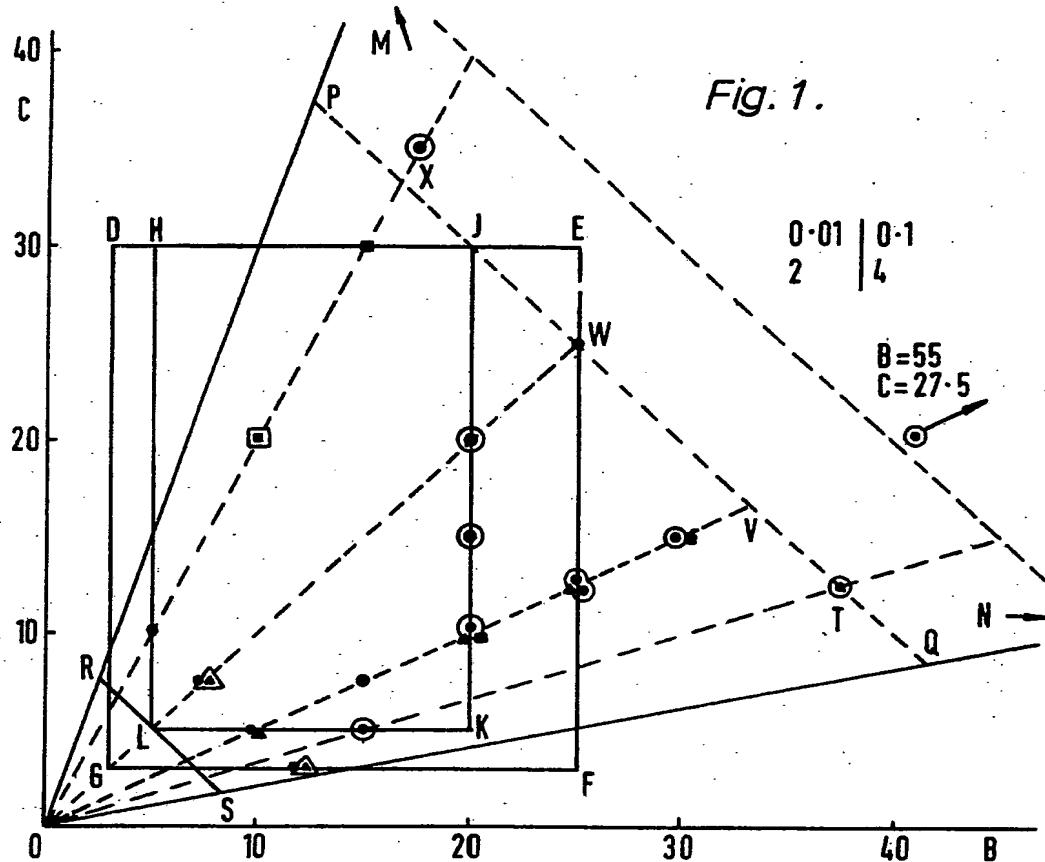


Fig. 2.

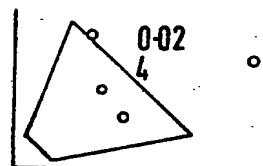


Fig. 3.

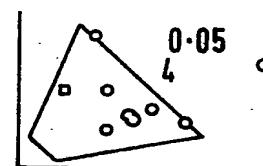


Fig. 4.

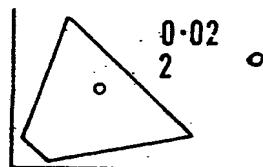


Fig.5.

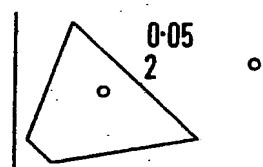


Fig. 6.

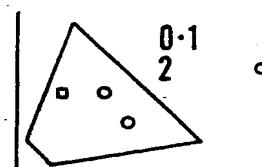


Fig. 7.

909845/0828